

**VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA LA
DETERMINACIÓN DE CONTAMINANTES EMERGENTES (CE) EN
MUESTRAS DE SEDIMENTOS POR CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE
ALTA EFICIENCIA (HPLC)**

PAOLA NISPERUZA RUIZ



**UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS
PROGRAMA DE QUÍMICA
MONTERÍA – CÓRDOBA**

2020

**VALIDACIÓN DE UN MÉTODO ANALÍTICO PARA LA
DETERMINACIÓN DE CONTAMINANTES EMERGENTES (CE) EN
MUESTRAS DE SEDIMENTOS POR CROMATOGRFÍA LÍQUIDA DE
ALTA EFICIENCIA (HPLC)**

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Químico

PAOLA NISPERUZA RUIZ

DIRECTOR

SAUDITH MARÍA BURGOS NÚÑEZ. Q. M.Sc.

CODIRECTOR

DANIELA SOFÍA MÁRQUEZ MÉNDEZ. Q. Candidato a magister

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

FACULTAD DE CIENCIAS BÁSICAS

PROGRAMA DE QUÍMICA

MONTERÍA – CÓRDOBA

2020

UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA
TRABAJO DE GRADO – Restricción de Uso
**DERECHOS DE PROPIEDAD INTELECTUAL – Prohibición de
reproducción**

Todo el material contenido en este documento está protegido por la Constitución Política de Colombia, y las Leyes sobre propiedad intelectual concerniente a Derechos de Autor existentes en Colombia.

El uso de imágenes (Figuras, mapas, fotografías, entre otras), tablas y demás elementos contenidos en este documento, que sea objeto de protección de la propiedad intelectual será únicamente para usos educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo, mencionando el autor o los autores. Cualquier uso distinto como el lucro o beneficio, reproducción, edición o modificación, entre otros aspectos, incurrirá en violación a la ley y estará sujeto a las sanciones que se establezcan con el fin de proteger los derechos del titular de la propiedad intelectual.

La responsabilidad ética, legal y científica de las ideas, conceptos y resultados del proyecto, serán responsabilidad de los autores. Artículo 61, acuerdo °N 093 del 26 de noviembre de 202 del concejo superior de la Universidad de Córdoba.

RESUMEN

La presencia y persistencia de los contaminantes emergentes (CE) está influenciado por sus propiedades fisicoquímicas y su interacción con la matriz ambiental en la que ha entrado. Una vez que un contaminante emergente entra en contacto con la matriz sedimento, puede sufrir diversos fenómenos, como adsorción, absorción, dilución, hidrólisis, fotólisis, biodegradación, volatilización, oxidación o complejación, cada uno de estos fenómenos conduce a la degradación, transformación o persistencia del compuesto.

La determinación de estos contaminantes en la matriz ambiental sedimento con frecuencia requiere técnicas de separación y cuantificación que sean capaces de lograr una alta eficiencia, selectividad única y alta sensibilidad.

En el siguiente trabajo se validó la metodología para la cuantificación de cafeína y carbamazepina en muestras de sedimentos por cromatografía líquida de alta eficiencia, resultando ser lineal en todo el intervalo escogido para los analitos, límites de detección (CAF (1,40 ng/g) y CBZ (2,60 ng/g)) y cuantificación (CAF (4,00 ng/g) y CBZ (8,00 ng/g)) bajos, demostrando la alta sensibilidad de la técnica. La veracidad evaluada como porcentaje de error (CAF (0,89-14,25) y CBZ (0,43-10,13)) y precisión del sistema (CAF (7,42-9,47) y CBZ (1,25-5,91)) arrojaron resultados cercanos a los aceptados por la A.O.A.C, en cambio, no se pudieron obtener resultados concluyentes para la veracidad y precisión del método debido a la interrupción de la ejecución de validación, por la pandemia que hoy en día está expuesta el mundo. Sin embargo, se deja indicios e información relevante para la optimización de la metodología que puede ser usada para posteriores trabajos acerca de estos analitos en dicha matriz.

ABSTRACT

The presence and persistence of emerging contaminants (ECs) is influenced by their physicochemical properties and their interaction with the environmental matrix they have entered. Once an emerging contaminant comes into contact with the sediment matrix, it can undergo various phenomena, such as adsorption, absorption, dilution, hydrolysis, photolysis, biodegradation, volatilization, oxidation or complexation, each of these phenomena leading to the degradation, transformation or persistence of the compound.

The determination of these contaminants in the environmental sediment matrix often requires separation and quantification techniques that are capable of achieving high efficiency, unique selectivity and high sensitivity.

In the following work, the methodology for the quantification of caffeine and carbamazepine in sediment samples by high efficiency liquid chromatography was validated, proving to be linear in the whole range chosen for the analytes, detection limits (CAF (1,40 ng/g) and CBZ (2,60 ng/g)) and quantification (CAF (4,00 ng/g) and CBZ (8,00 ng/g)) low, demonstrating the high sensitivity of the technique. The trueness evaluated as percentage of error (CAF (0,89-14,25) and CBZ (0,43-10,13)) and precision of the system (CAF (7,42-9,47) and CBZ (1,25-5,91)) gave results close to those accepted by the A.O.A.C., however, conclusive results for the trueness and precision of the method could not be obtained due to the interruption of the validation run, because of the pandemic that the world is exposed to today. However, it leaves indications and relevant information for the optimization of the methodology that can be used for further work on these analytes in the matrix.

LISTA DE ACRONIMOS

CE:	Compuestos emergentes
CAF:	Cafeína
CBZ:	Carbamazepina
PhACs:	Productos farmacéuticos
PPCP:	Productos farmacéuticos y de cuidado personal
PTAR:	Planta de tratamiento de agua residual
HPLC:	Cromatografía líquida de alta eficiencia
UV:	Detector ultravioleta
DAD:	Detector de arreglo de diodos
%CV:	Porcentaje del coeficiente de variación
% E:	Porcentaje de error
%R:	Porcentaje de recuperación
S:	Desviación estándar
AOAC:	Asociación Oficial de la Química Analítica
LC:	Límite de cuantificación
LD:	Límite de detección

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. MARCO TEÓRICO.....	4
2.1. Antecedentes.....	4
2.2. Contaminantes emergentes (CE).....	5
2.3. Marcos regulatorios para contaminantes emergentes.....	6
2.4. Cafeína.....	7
2.5. Contaminantes emergentes farmacéuticos.....	8
2.5.1. Anticonvulsionantes.....	9
2.6. Posibles impactos de CAF y CBZ a los organismos acuáticos.....	10
2.7. Matriz ambiental	12
2.7.1. Sedimentos.....	12
2.7.2. Transporte y destino de compuestos farmacéuticamente activos.....	12
2.8. Análisis de los contaminantes emergentes farmacéuticos.....	13
2.8.1. Técnica de extracción:	13
2.8.2. Extracción en fase sólida (SPE):	14
2.9. Cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC).....	15
2.9.1. Instrumentación.....	15
2.9.2. Cromatografía en fase inversa.....	16
2.9.3. Detector UV-visible	17
2.10. Validación de métodos analíticos.....	17
2.10.1. Linealidad.....	18
2.10.2. Intervalo lineal.....	18
2.10.3. Límites de detección (LD) y cuantificación (LC)	18
2.10.4. Veracidad	18
2.10.5. Precisión.....	18
2.10.6. Incertidumbre	19
3. OBJETIVOS	22
4. METODOLOGÍA.....	23
4.1. Materiales y métodos.....	23
4.2. Optimización de las metodologías analíticas.....	24
4.2.1. Condiciones cromatográficas para el análisis	24
4.2.2. Metodologías.....	25
5. PARÁMETROS DE VALIDACIÓN	27
5.1. Linealidad del sistema.....	27
5.2. Límite de detección y cuantificación	27
5.3. Precisión y veracidad	28
5.4. Incertidumbre	29
5.4.1. Incertidumbre aportada por la preparación del estándar de calibración:	30
5.4.2. Incertidumbre aportada por la preparación de las soluciones de calibración:.....	30
6. RESULTADOS Y DISCUSIONES	32
EJECUCIÓN DEL PLAN DE VALIDACIÓN.....	32
6.1. Linealidad del sistema.....	32
6.2. Límite de detección y de cuantificación para CAF y CBZ por el Método B	34
6.3. Precisión y veracidad del sistema	35
6.4. Incertidumbre.....	38

7. CONCLUSIONES	40
8. RECOMENDACIONES	41
9. ANEXOS.....	42
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	51

CONCLUSIONES

- ✚ La metodología analítica para la cuantificación de los CE (CAF y CBZ), resultó ser lineal demostrando una alta relación entre la concentración y la señal. La veracidad del sistema calculada como porcentaje de error estuvieron por debajo de los valores estipulado por la A.O.A.C.
- ✚ Al evaluar las metodologías se pudo obtener porcentajes de recuperación cercanos a los valores aceptados por la A.O.A.C, sin embargo, no siendo concluyentes debido a los pocos resultados obtenidos.
- ✚ El límite de detección y cuantificación presentó valores que concuerdan con los reportados en otros estudios demostrando que la técnica usada es bastante sensible y adecuada para los analitos de estudio.
- ✚ Fue importante conocer las características fisicoquímicas de la matriz sedimento, ya que, dependiendo de esta se pudo predecir cómo sería la interacción entre CAF y CBZ, con la matriz.
- ✚ Los resultados a pesar de no ser concluyentes para la evaluación del porcentaje de recuperación brindan información importante y necesaria para la optimización de la metodología, y aportan información relevante acerca de la interacción analito y matriz.
- ✚ La adecuada optimización del procedimiento de extracción no se pudo concluir debido a la interrupción del trabajo experimental, a consecuencia, de la pandemia que ha sido catalogado por la Organización Mundial de la Salud como una emergencia en salud pública de importancia internacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abtahi, M., Dobaradaran, S., Torabbeigi, M., Jorfi, S., Gholamnia, R., Koolivand, A., Darabi, H., Kavousi, A., y Saeedi, R. (2019). Health risk of phthalates in water environment: Occurrence in water resources, bottled water, and tap water, and burden of disease from exposure through drinking water in tehran, Iran. *Environmental research*, 173, 469-479.
- Aguirre, L., Garcia, F., Garcia, T., Illera, M., Juncadella, M., Lizondo, M., Lluch, S., Antunez, S., Carro, A., y Garcia, A. (2001). Validación de métodos analíticos. *Barcelona: AEFI*.
- Aguirre-Martínez, G. V., Del Valls, T. A., y Martín-Díaz, M. L. (2013). Identification of biomarkers responsive to chronic exposure to pharmaceuticals in target tissues of *Carcinus maenas*. *Marine environmental research*, 87, 1-11.
- Lin et al., 2010Almeida, Â., Calisto, V., Esteves, V. I., Schneider, R. J., Soares, A. M., Figueira, E., y Freitas, R. (2014). Presence of the pharmaceutical drug carbamazepine in coastal systems: Effects on bivalves. *Aquatic toxicology*, 156, 74-87.
- Arias, V., y Escudero, D. (2011). Estudio preliminar de la presencia de compuestos emergentes en las aguas residuales del Hospital Universidad del Norte. *Hacia la sustentabilidad: Los residuos sólidos como fuente de energía y materia prima*, 275–280.
- Armenteros, A. M. R., Balboa, J. L. G., y Mingorance, J. L. M. (2010). Error, incertidumbre, precisión y exactitud, términos asociados a la calidad espacial del dato geográfico. *Catastro: formación, investigación y empresa: Selección de ponencias del I Congreso Internacional sobre catastro unificado y multipropósito*, 95–102.
- Ashfaq, M., Li, Y., Rehman, M. S. U., Zubair, M., Mustafa, G., Nazar, M. F., Yu, C.-P., y Sun, Q. (2019). Occurrence, spatial variation and risk assessment of pharmaceuticals and personal care products in urban wastewater, canal surface water, and their sediments: A case study of Lahore, Pakistan. *Science of The Total Environment*, 688, 653-663.

Babić, S., y Pavlović, D. M. (2013). Analysis of PhACs in solid environmental samples (soil, sediment, and sludge). En *Comprehensive Analytical Chemistry* (Vol. 62, pp. 129–167). Elsevier.

Báez Muñoz, M. F. (2009). *Validación de métodos de ensayo para el análisis de parámetros físico-químicos en aguas limpias y residuales en el laboratorio de medio ambiente* [B.S. thesis]. SANGOLQUÍ/ESPE/2009.

Barceló, D., y López, M. J. (2008). Contaminación y calidad química del agua: El problema de los contaminantes emergentes. *Jornadas de presentación de resultados: el estado ecológico de las masas de agua. Panel científico-técnico de seguimiento de la política de aguas, Sevilla*.

Bayen, S., Estrada, E. S., Juhel, G., Kit, L. W., y Kelly, B. C. (2016). Pharmaceutically active compounds and endocrine disrupting chemicals in water, sediments and mollusks in mangrove ecosystems from Singapore. *Marine pollution bulletin*, 109(2), 716-722.

Beltrame, K. K., Cazetta, A. L., de Souza, P. S., Spessato, L., Silva, T. L., y Almeida, V. C. (2018). Adsorption of caffeine on mesoporous activated carbon fibers prepared from pineapple plant leaves. *Ecotoxicology and environmental safety*, 147, 64-71.

Berhane, T. M., Levy, J., Krekeler, M. P. S., y Danielson, N. D. (2016). Adsorption of bisphenol A and ciprofloxacin by palygorskite-montmorillonite: Effect of granule size, solution chemistry and temperature. *Applied Clay Science*, 132-133, 518-527. <https://doi.org/10.1016/j.clay.2016.07.023>

Białk-Bielińska, A., Kumirska, J., Borecka, M., Caban, M., Paszkiewicz, M., Pazdro, K., y Stepnowski, P. (2016). Selected analytical challenges in the determination of pharmaceuticals in drinking/marine waters and soil/sediment samples. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 121, 271–296.

Bilal, M., Rasheed, T., Nabeel, F., Iqbal, H. M., y Zhao, Y. (2019). Hazardous contaminants in the environment and their laccase-assisted degradation—a review. *Journal of environmental management*, 234, 253-264.

- Bolong, N., Ismail, A. F., Salim, M. R., y Matsuura, T. (2009). A review of the effects of emerging contaminants in wastewater and options for their removal. *Desalination*, 239(1-3), 229-246.
- Brandts, I., Teles, M., Gonçalves, A. P., Barreto, A., Franco-Martinez, L., Tvarijonaviciute, A., Martins, M. A., Soares, A., Tort, L., y Oliveira, M. (2018). Effects of nanoplastics on *Mytilus galloprovincialis* after individual and combined exposure with carbamazepine. *Science of The Total Environment*, 643, 775-784.
- Bujagić, I. M., Grujić, S., Laušević, M., Hofmann, T., y Micić, V. (2019). Emerging contaminants in sediment core from the Iron Gate I Reservoir on the Danube River. *Science of the Total Environment*, 662, 77-87.
- Calcagno, E., Durando, P., Valdés, M. E., Franchioni, L., y de los Ángeles Bistoni, M. (2016). Effects of carbamazepine on cortisol levels and behavioral responses to stress in the fish *Jenynsia multidentata*. *Physiology y behavior*, 158, 68-75.
- Capelo, A., y Gabriela, E. (2013). *Validación del método analítico por espectrofotometría de absorción atómica para la determinación de ba, co, y v en suelos*. <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/4375>
- Castro, M., Gascón, S., Pujol, M., Sans, J. M., y Pla, L. V. (1989). Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria. Validación de Métodos Analíticos. *Monografía*]. Madrid: AEFI.
- Conshohocken, P. A. (2004). ASTM International. *Atanasova, B., Langlois, D., Nicklaus, S., Chabanet, C. et Etiévant, P.*
- CromLab, S. A. (2017). Extracción en Fase Sólida EFS-SPE. *Recuperado el*, 22.
- Cueva-Mestanza, R., Sosa-Ferrera, Z., Torres-Padrón, M. E., y Santana-Rodríguez, J. J. (2008). Preconcentration of pharmaceuticals residues in sediment samples using microwave assisted micellar extraction coupled with solid phase extraction and their determination by HPLC–UV. *Journal of Chromatography B*, 863(1), 150-157.

da Silva, B. F., Jelic, A., López-Serna, R., Mozeto, A. A., Petrovic, M., y Barceló, D. (2011). Occurrence and distribution of pharmaceuticals in surface water, suspended solids and sediments of the Ebro river basin, Spain. *Chemosphere*, 85(8), 1331-1339.

Delgado, N., Capparelli, A., Navarro, A., y Marino, D. (2019). Pharmaceutical emerging pollutants removal from water using powdered activated carbon: Study of kinetics and adsorption equilibrium. *Journal of environmental management*, 236, 301-308.

Dimpe, K. M., y Nomngongo, P. N. (2016). Current sample preparation methodologies for analysis of emerging pollutants in different environmental matrices. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*, 82, 199-207. <https://doi.org/10.1016/j.trac.2016.05.023>

Eggen, T., Moeder, M., y Arukwe, A. (2010). Municipal landfill leachates: A significant source for new and emerging pollutants. *Science of the Total Environment*, 408(21), 5147–5157.

Farré, M., Kantiani, L., Petrovic, M., Pérez, S., y Barceló, D. (2012). Achievements and future trends in the analysis of emerging organic contaminants in environmental samples by mass spectrometry and bioanalytical techniques. *Journal of chromatography A*, 1259, 86–99.

Freitas, R., Almeida, Â., Pires, A., Velez, C., Calisto, V., Schneider, R. J., Esteves, V. I., Wrona, F. J., Figueira, E., y Soares, A. M. (2015). The effects of carbamazepine on macroinvertebrate species: Comparing bivalves and polychaetes biochemical responses. *Water research*, 85, 137-147.

Garcia, R. N., Chung, K. W., DeLorenzo, M. E., y Curran, M. C. (2014). Individual and mixture effects of caffeine and sulfamethoxazole on the daggerblade grass shrimp *Palaemonetes pugio* following maternal exposure. *Environmental toxicology and chemistry*, 33(9), 2120-2125.

Garfield, F. M. (1991). *Quality assurance principles for analytical laboratories*.

Gil, M. J., Soto, A. M., Usma, J. I., y Gutiérrez, O. D. (2012). Contaminantes emergentes en aguas, efectos y posibles tratamientos. *Producción+ limpia*, 7(2).

Gogoi, A., Mazumder, P., Tyagi, V. K., Chaminda, G. T., An, A. K., y Kumar, M. (2018). Occurrence and fate of emerging contaminants in water environment: A review. *Groundwater for Sustainable Development*, 6, 169-180.

Grajales, S. X. R., y Duque, V. D. (2014). *Desarrollo de la técnica por cromatografía de gases (GC-FID) y extracción en fase sólida (SPE) para la determinación de contaminantes emergentes de tipo productos de cuidado personal* [PhD Thesis]. Universidad Tecnológica de Pereira. Facultad de Tecnologías. Tecnología Química.

Gray, L. A. (2020). Anticonvulsant toxicity. *Medicine*.

Gürü, M., y Icen, H. (2004). Obtaining of caffeine from Turkish tea fiber and stalk wastes. *Bioresource technology*, 94(1), 17-19.

Henríquez Villa, D. (2012). *Presencia de contaminantes emergentes en aguas y su impacto en el ecosistema. Estudio de caso: Productos farmacéuticos en la cuenca del río Biobío, Región del Biobío, Chile*.

High performance liquid chromatography (HPLC). (2012). HiQ. http://hiq.linde-gas.com/en/analytical_methods/liquid_chromatography/high_performance_liquid_chromatography.html

ISO, G. (2008). ISO/IEC GUIDE 98-3: 2008, Guide to the expression of uncertainty in measurement. *International Organisation for Standardisation, Geneva, Switzerland*.

Klosterhaus, S. L., Grace, R., Hamilton, M. C., y Yee, D. (2013). Method validation and reconnaissance of pharmaceuticals, personal care products, and alkylphenols in surface waters, sediments, and mussels in an urban estuary. *Environment international*, 54, 92-99.

Lapworth, D. J., Baran, N., Stuart, M. E., y Ward, R. S. (2012). Emerging organic contaminants in groundwater: A review of sources, fate and occurrence. *Environmental pollution*, 163, 287-303.

Leal Guadarrama, L. I. o, y Esquivel Soto, E. E. (2004). *CROMATOGRFÍA DE FASE REVERSA*.

- Li, S., He, B., Wang, J., Liu, J., y Hu, X. (2020). Risks of caffeine residues in the environment: Necessity for a targeted ecopharmacovigilance program. *Chemosphere*, 243, 125343.
- Lin, A. Y.-C., Lin, C.-A., Tung, H.-H., y Chary, N. S. (2010). Potential for biodegradation and sorption of acetaminophen, caffeine, propranolol and acebutolol in lab-scale aqueous environments. *Journal of Hazardous Materials*, 183(1-3), 242-250.
- Maggi, C., Berducci, M. T., Bianchi, J., Giani, M., y Campanella, L. (2009). Methylmercury determination in marine sediment and organisms by Direct Mercury Analyser. *Analytica Chimica Acta*, 641(1-2), 32-36.
- Magnusson, B. (2014). *The fitness for purpose of analytical methods: A laboratory guide to method validation and related topics (2014)*. Eurachem.
- Maroto, A. (2002). Incertidumbre en métodos analíticos de rutina. *Proyecto de titulación previo a la obtención del título de Doctor en Química, Universidad Rovira I Virgili-Tarragona*, http://www.tdx.cesca.es/TESIS_URV/AV_AILABLE/TDX-0602103-133121/tesis_Alicia_Maroto.PDF, (Marzo, 2009).
- Martinez, M. L. (2018). *Determinación de contaminantes orgánicos persistentes emergentes en el medio ambiente y evaluación de la exposición en humanos*. Universitat de València.
- Matongo, S., Birungi, G., Moodley, B., y Ndungu, P. (2015). Pharmaceutical residues in water and sediment of Msunduzi River, kwazulu-natal, South Africa. *Chemosphere*, 134, 133-140.
- Mompelat, S., Le Bot, B., y Thomas, O. (2009). Occurrence and fate of pharmaceutical products and by-products, from resource to drinking water. *Environment international*, 35(5), 803-814.
- Morales-Plaza, C. D., y Machado-Alba, J. E. (2017). Anticonvulsant prescription patterns in patients covered by the Colombian Health System. *Neurología (English Edition)*, 32(1), 6-14.

- Oliveira, T. D. de, Martini, W. S., Santos, M. D., Matos, M. A. C., y Rocha, L. L. da. (2015). Caffeine oxidation in water by Fenton and Fenton-like processes: Effects of inorganic anions and ecotoxicological evaluation on aquatic organisms. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 26(1), 178-184.
- Osada Liy, J. E., Rojas Villegas, M. O., Rosales Vásquez, C. E., y Vega Dienstmaier, J. (2008). Consumo de cafeína en estudiantes de medicina y su coexistencia con sintomatología ansiosa y depresiva. *Revista Medica Herediana*, 19(3), 102-107.
- Pal, A., Gin, K. Y.-H., Lin, A. Y.-C., y Reinhard, M. (2010). Impacts of emerging organic contaminants on freshwater resources: Review of recent occurrences, sources, fate and effects. *Science of the total environment*, 408(24), 6062–6069.
- Peña, C., y Ulloa, S. (2019). Emerging pollutants in the urban water cycle in Latin America: A review of the current literature. *Journal of Environmental Management*, 237, 408-423. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.02.100>
- Petrucchi, R., Zollo, G., Curulli, A., y Marrosu, G. (2018). A new insight into the oxidative mechanism of caffeine and related methylxanthines in aprotic medium: May caffeine be really considered as an antioxidant? *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1862(8), 1781-1789.
- Remache, A. (2013). Validación de métodos para el análisis de metales en diferentes matrices por espectrofotometría de absorción atómica. *Universidad Central del Ecuador*.
- Rivera-Utrilla, J., Sánchez-Polo, M., Ferro-García, M. Á., Prados-Joya, G., y Ocampo-Pérez, R. (2013). Pharmaceuticals as emerging contaminants and their removal from water. A review. *Chemosphere*, 93(7), 1268-1287.
- Roberts, D. A. (2012). Causes and ecological effects of resuspended contaminated sediments (RCS) in marine environments. *Environment international*, 40, 230-243.
- Rodríguez, M. del P. C. (2009). *Desarrollo de metodología analítica para determinación de Triclosán y Parabenos. Aplicación al estudio de su distribución y transformación en muestras ambientales*. Univ Santiago de Compostela.

- Rosas Rodríguez, H. (2001). *Estudio de la contaminación por metales pesados en la cuenca del Llobregat*. Universitat Politècnica de Catalunya.
- Ruiz, S. J. S., y Avila, L. F. (2001). *Incertidumbre de la medición: Teoría y práctica*. Maracay: LyS Consultores.
- Santos-Silva, T. G., Montagner, C. C., y Martinez, C. B. (2018). Evaluation of caffeine effects on biochemical and genotoxic biomarkers in the neotropical freshwater teleost *Prochilodus lineatus*. *Environmental toxicology and pharmacology*, 58, 237-242.
- Scheytt, T., Mersmann, P., Lindstädt, R., y Heberer, T. (2005). Determination of sorption coefficients of pharmaceutically active substances carbamazepine, diclofenac, and ibuprofen, in sandy sediments. *Chemosphere*, 60(2), 245-253.
- Shneker, B. F., y Fountain, N. B. (2003). Assessment of acute morbidity and mortality in nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*, 61(8), 1066-1073.
- Sissa Gomez, D. M., y Mendez Angarita, M. (2015). *Estudio Comparativo De Las Metodologías De Tratamiento De Contaminantes Emergentes En Fuentes Hídricas*. Universidad Industrial de Santander, Escuela De Ing. Química.
- Starling, M. C. V., Amorim, C. C., y Leão, M. M. D. (2019). Occurrence, control and fate of contaminants of emerging concern in environmental compartments in Brazil. *Journal of hazardous materials*, 372, 17-36.
- Steele, W. B., Mole, R. A., y Brooks, B. W. (2018). Experimental protocol for examining behavioral response profiles in larval fish: Application to the neuro-stimulant caffeine. *JoVE (Journal of Visualized Experiments)*, 137, e57938.
- Stuart, M., Lapworth, D., Crane, E., y Hart, A. (2012). Review of risk from potential emerging contaminants in UK groundwater. *Science of The Total Environment*, 416, 1-21. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.11.072>
- Taylor, T. (2015). Important aspects of UV detection for HPLC. *LCGC North America*, 33(11), 870.

- Teodoru, C., Dimopoulos, A., y Wehrli, B. (2006). Biogenic silica accumulation in the sediments of Iron Gate I Reservoir on the Danube River. *Aquatic sciences*, 68(4), 469-481.
- Van Zijl, M. C., Aneck-Hahn, N. H., Swart, P., Hayward, S., Genthe, B., y De Jager, C. (2017). Estrogenic activity, chemical levels and health risk assessment of municipal distribution point water from Pretoria and Cape Town, South Africa. *Chemosphere*, 186, 305-313.
- Vargas-Berrones, K., Bernal-Jácome, L., de León-Martínez, L. D., y Flores-Ramírez, R. (2020). Emerging pollutants (EPs) in Latin América: A critical review of under-studied EPs, case of study-Nonylphenol. *Science of The Total Environment*, 138493.
- Vazquez-Roig, P., Segarra, R., Blasco, C., Andreu, V., y Picó, Y. (2010). Determination of pharmaceuticals in soils and sediments by pressurized liquid extraction and liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1217(16), 2471-2483.
- Velez, A., y Eslava-Cobos, J. (2006). Epilepsy in Colombia: Epidemiologic profile and classification of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, 47(1), 193-201.
- Visher, C. A. (1991). *A comparison of urinalysis technologies for drug testing in criminal justice*. US Department of Justice, Office of Justice Programs, National Institute of
- Xiang, Y., Liu, Y., y Lee, M. L. (2006). Ultrahigh pressure liquid chromatography using elevated temperature. *Journal of Chromatography A*, 1104(1-2), 198–202.
- Zhou, J., y Broodbank, N. (2014). Sediment-water interactions of pharmaceutical residues in the river environment. *Water research*, 48, 61-70.